

**Solutions for renal dialysis**

Patent Number: FR2753099  
Publication date: 1998-03-13  
Inventor(s): BOTELLA ALAIN  
Applicant(s): AGUETTANT LAB (FR)  
Requested Patent: ☐ FR2753099  
Application Number: FR19960010874 19960906  
Priority Number(s): FR19960010874 19960906  
IPC Classification: A61K33/06; A61K33/10; A61K9/08; B65D81/32  
EC Classification: A61K33/10, A61K9/08, A61K33/06  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

Solutions for combating chronic renal insufficiency by perfusion or dialysis comprise sodium bicarbonate and a water-soluble calcium salt that has been adjusted to a stable pH by the presence of CO<sub>2</sub>. Also claimed is gas-impermeable packaging for the above solutions which may be heat-sterilised and which has two compartments separated by a barrier that is easily broken.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication : **2 753 099**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **96 10874**

(51) Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 33/06, A 61 K 33/10, 9/08, B 65 D 81/32

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 06.09.96.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 13.03.98 Bulletin 98/11.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRE AGUETTANT  
SOCIÉTÉ ANONYME — FR.

(72) Inventeur(s) : BOTELLA ALAIN.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : GEFIB.

(54) SOLUTIONS POUR INFUSION ET DIALYSE ET LES RECEPTACLES EN MATIERE PLASTIQUE LES  
CONTENANT.

(57) La présente invention se rapporte au domaine de la  
chimie thérapeutique et plus particulièrement à celui des  
solutés pour perfusion.

Elle a spécifiquement pour objet des solutions pour per-  
fusion et pour dialyse, contenant du bicarbonate et des sels  
de calcium solubles dans l'eau garantissant une concentra-  
tion efficace en bicarbonate et en ions calcium sans risque  
de précipitation de carbonate de calcium, par ajustement  
du pH à une valeur comprise entre 7,2 et 7,6 par barbotage  
de CO<sub>2</sub>. Les solutions injectables ainsi préparées sont  
conditionnées dans des emballages étanches aux gaz ou  
dans des emballages non étanches aux gaz mais surem-  
ballés dans un emballage étanche aux gaz.

FR 2 753 099 - A1



## SOLUTIONS POUR INFUSION et DIALYSE ET LES RECEPTACLES EN MATIERE PLASTIQUE LES CONTENANT

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus  
5 précisément à celui des solutions pour perfusion.

Elle a plus particulièrement pour objet des solutions pour perfusion ou pour dialyse, à  
pH stabilisé, contenant des agents alcalinisants.

10 Elle a spécifiquement pour objet des solutions destinées à combattre l'insuffisance  
rénale chronique par perfusion ou par dialyse intrapéritonéale caractérisées en ce  
qu'elles sont constituées par une solution de bicarbonate de sodium et d'un sel soluble  
de calcium à un pH stable physiologique et choisi de telle sorte qu'elles ne présentent  
pas le risque d'une précipitation de carbonate de calcium.

15

On sait que les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique présentent en  
général une acidose métabolique. C'est la diminution de la capacité d'élimination des  
ions hydrogène ( $H^+$ ) par suite d'une fonction rénale amoindrie qui en est la cause.  
Cette acidose est tout d'abord caractérisée par la réduction des valeurs du pH sanguin  
20 et de la teneur en bicarbonate.

25

La correction de l'acidose se réalise par le transfert d'ions  $H^+$  du sang vers le dialysat  
chez des patients dialysés, ou par la diffusion de substances tampon dans le sang. Après  
avoir utilisé comme tampon du bicarbonate de sodium dans les solutions de dialyse et  
de rinçage, on a introduit vers les années 1960, de l'acétate puis du lactate, car ces  
substances en présence d'ions calcium, au contraire du bicarbonate, étaient stable en  
solution lorsque la valeur du pH n'était pas réduite. L'acétate et le lactate jouent le rôle

---

30

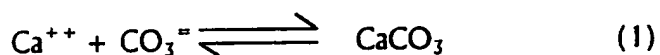
de tampon en se métabolisant en bicarbonate, principalement au niveau du foie.  
Cependant, la dégradation souhaitée de ces tampons n'est pas garantie chez tous les  
patients, d'où une concentration en ions bicarbonate parfois insuffisante pour  
compenser l'acidose. De plus, ces tampons peuvent par eux-mêmes induire des effets  
indésirables (problème de circulation sanguine et d'agression du péritoine pour

l'acétate, incompatibilité à moyen terme avec le péritoine des patients sous dialyse péritonéale dans le cas du lactate). Ces causes expliquent pourquoi depuis le début des années 1990, et ce malgré les problèmes de stabilité des solutions contenant du bicarbonate, le développement de solutions au bicarbonate sont à nouveau à l'ordre du jour.

Selon les exigences médicales imposées aux solutions de perfusion et de dialyse pour le traitement de l'acidose chronique, elles doivent contenir habituellement des concentrations en ions calcium d'environ 1,75 mM et en ions bicarbonate d'au moins 30 mM, ainsi qu'éventuellement d'autres électrolytes. Ces concentrations en ions calcium et en ions bicarbonates entraînent dans certaines conditions une précipitation de carbonate de calcium, incompatible avec la notion de médicaments injectables. La précipitation du carbonate de calcium dans les solutions aqueuses contenant des ions calcium et des ions bicarbonate est expliquée chimiquement ci-dessous.

Les ions calcium, mais également d'autres ions bivalents (magnésium) forment avec d'autres anions bivalents, par exemple, des carbonates, des sels insolubles.

C'est ainsi qu'indépendamment de la concentration ionique respective, les ions calcium réagissent avec les ions carbonate pour former du carbonate de calcium insoluble, selon l'équation réactionnelle :



Ce stade réactionnel dépend du produit de solubilité, de la valeur de pH de la solution, de la température et de la pression. L'influence du pH sur l'équation 1 peut être observée dans l'équation d'Henderson-Hasselbalch :

$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{base conjuguée}] / [\text{acide}] \quad (2)$$

Dans le cas d'un système tampon bicarbonate, un équilibre s'établit selon l'équation :



Dans le premier stade de dissociation, en vertu de l'équation d'Henderson-Hasselbalch,  $\text{HCO}_3^-$  est la base conjuguée et  $\text{CO}_2$  est l'acide. Dans le deuxième stade de dissociation, le  $\text{CO}_3^{2-}$  est la base conjuguée et  $\text{HCO}_3^-$  est l'acide.

A partir de l'équation 2, on obtient donc pour un système tampon bicarbonate au

5 premier stade :

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log [\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2] \quad \text{où } \text{pK}_1 = 6,4 \text{ (à } 25^\circ\text{C)} \quad (4)$$

et au deuxième stade :

$$\text{pH} = \text{pK}_2 + \log [\text{CO}_3^{2-}] / [\text{HCO}_3^-] \quad \text{où } \text{pK}_2 = 10,3 \text{ (à } 25^\circ\text{C)} \quad (5)$$

10 Il apparaît donc dans les équations 4 et 5 que la concentration en carbonate est déterminée par la concentration en bicarbonate et la valeur du pH, et qu'inversement la valeur du pH est déterminée par la concentration en carbonate et bicarbonate. Simultanément, on constate que pour une valeur de pH suffisamment basse, donc pour un excès de  $\text{H}^+$ , on évite une précipitation du carbonate.

15 L'activité du  $\text{CO}_2$  dissous est d'une importance particulière. En effet, l'acide carbonique se décompose en  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{CO}_2$ , qui dissous dans l'eau, entraîne une pression partielle d'anhydride carbonique ( $p \text{ CO}_2$ ).

Le coefficient de solubilité du  $\text{CO}_2$  dans l'eau est le suivant :

$$\alpha_{\text{pCO}_2} = 0,0306 \text{ mmole/l/mmHg} \quad (1 \text{ Pa} = 7,3 \times 10^{-3} \text{ mmHg}) \quad (6)$$

20 ou  $[\text{CO}_2]_{\text{actif}} = 0,0306 \times p \text{ CO}_2$

L'équation 4 adopte ainsi la forme suivante :

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log [\text{HCO}_3^-]_{\text{actif}} / 0,0306 \times p \text{ CO}_2 \quad \text{où } \text{pK}_1 = 6,4 \text{ (à } 25^\circ\text{C)} \quad (7)$$

25 Il apparaît que la valeur du pH dans la solution augmente lorsque la valeur de la  $p\text{CO}_2$  diminue. De la sorte, l'équilibre de l'équation 3 se déplace en faveur d'une augmentation de concentration de carbonate, si bien que le produit de solubilité du carbonate de calcium est dépassé avec pour conséquence une précipitation du carbonate de calcium.

30

Dans les domaines médicaux, on utilise d'une manière habituelle depuis des dizaines d'années, des solutions tampons stables contenant du calcium et du bicarbonate en

système ouvert. On prépare ces solutions en empêchant la précipitation du carbonate de calcium par balayage permanent de la solution par du  $\text{CO}_2$ , maintenant ainsi une  $\text{pCO}_2$  suffisamment élevée. Par contre, dans les systèmes dits fermés, comme par exemple des réceptacles en matière plastique pour des solutions de perfusion et de dialyse, cette stabilité indispensable de la  $\text{pCO}_2$  était jusqu'à ces dernières années impossible à obtenir du fait de la perméabilité aux gaz (donc du  $\text{CO}_2$ ) importante de ces matières plastiques.

En effet, une quantité plus ou moins importante de  $\text{CO}_2$  se dégage, par exemple, lors d'un stockage prolongé de la solution pouvant aller jusqu'à 2 ans. La  $\text{pCO}_2$  diminue, la valeur du pH augmente, si bien que le risque de précipitation du carbonate de calcium augmente également.

A ce stade, il est manifeste que les problèmes qui se posent dans la fabrication d'une solution de perfusion et de dialyse stable contenant des ions calcium et des ions bicarbonate résident dans le maintien à une valeur constante de la  $\text{pCO}_2$  à un pH donné. Cependant, la  $\text{pCO}_2$  ne doit en aucun cas dépasser une valeur de 100 mmHg à  $37^\circ\text{C}$ . En effet, en dialyse péritonéale si  $\text{pCO}_2 > 100$  mmHg, la pression intrapéritonéale peut être trop importante chez le dialysé et entraîner des douleurs intra-abdominales aiguës.

Plusieurs solutions ont été développées dans le passé afin de pallier cette instabilité du pH des solutions au bicarbonate due en grande partie à la trop grande perméabilité aux gaz des contenants souples :

a) acidification des solutions par des acides minéraux (acide chlorhydrique), organiques (acide acétique ou acide lactique) brevet international WO 96/01118 (Baxter International). Dans ce brevet, la solution de dialyse intrapéritonéale est maintenue à un pH de 7,0 à 7,4 par addition d'un acide faible dont le  $\text{pK}_a$  est égal ou inférieur à 5,0. Cette façon de procéder nécessite un très grand excès d'ions bicarbonate pour conserver une concentration en bicarbonate suffisante dans le produit prêt à l'emploi. Ces acides faibles sont choisis dans le groupe formé du lactate, du pyruvate, du citrate, de l'isocitrate, du cis aconitate, de l' $\alpha$ -cétoglutarate, du succinate, du malate et de l'oxalacétate. Ces acides sont choisis pour être les

intermédiaires biochimiques normaux du métabolisme du glucose, ils se présentent de préférence sous forme de sels de sodium.

5 De même, le brevet US 5.22.643 (Fresenius) propose une solution technique pour abaisser le pH des solutions de bicarbonate de sodium qui évite la précipitation des sels de calcium, qui consiste à ajouter un acide fort, comme par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide lactique. On abaisse ainsi le pH à 7,2 à 7,4. Cependant, pour assurer la stabilité du mélange d'ions et pour assurer sa stérilisation il est  
10 nécessaire de répartir celui-ci dans deux récipients étanches dont on brise un ajutage qui met en communication les deux récipients. La stabilité du mélange ne peut être assurée que pendant quelques heures.

b) ajout d'un « stabilisateur » du bicarbonate (glycylglycine, céto-analogue)

15 Ces solutions engendrent plusieurs problèmes :

- interaction du produit ajouté avec les produits déjà existants dans la solution (formation de produit intermédiaire, produit de dégradation). C'est ainsi que dans la dialyse péritonéale, l'ajout de glycylglycine ou de céto-analogue peut induire la formation de produits issus d'une réaction de Maillard;
- 20 – métabolisme inconnu de ces produits ou dérivés à moyen et long terme
- tous ces acides sont des donneurs de protons ( $H^+$ ). Ces derniers vont se combiner avec le bicarbonate ( $HCO_3$ ) pour donner de l'acide carbonique, qui va lui-même donner de l'eau plus du  $CO_2$ . En d'autre terme, on induit un déplacement de l'équation 3 vers la gauche, avec pour conséquence une diminution de la  
25 concentration initiale en bicarbonate et une augmentation de la  $pCO_2$ .

---

La présente invention a pour objet d'apporter une solution plus simple et plus efficace à ce problème technique.

30 La présente invention a pour objet une solution de perfusion et de dialyse contenant du calcium et du bicarbonate, qui ne présente pas le risque qu'il apparaisse dans la solution prête à l'emploi un précipité de carbonate de calcium, et qui garantisse une

concentration en bicarbonate et en ions calcium suffisamment élevée pour pouvoir soigner des acidoses métaboliques, tout en présentant une  $p\text{CO}_2 < 100$  mmHg. L'objectif est atteint selon l'invention en mettant en oeuvre un mélange tampon physiologique constitué seulement de bicarbonate et de  $\text{CO}_2$ . La  $p\text{CO}_2$  de cette solution est constante et inférieure à 100 mmHg. Le pH est stable et compris entre 7,2 et 7,6 (au choix) à 37°C. La teneur en bicarbonate est au moins de 30 mM et la concentration en ions calcium d'environ 1,75 mM ou en dessous.

Ainsi que le montre l'équation 7 lorsque la  $p\text{CO}_2$  augmente dans la solution, le pH de cette dernière baisse. L'acidification de la solution selon l'invention est donc réalisée par barbotage de  $\text{CO}_2$  jusqu'à atteindre la valeur de pH souhaitée (exemple : pH physiologique entre 7,2 et 7,6). Cette acidification au  $\text{CO}_2$  a pour avantage, par rapport à l'ajout d'acide organique ou minéral dans la solution, de ne pas consommer d'ions bicarbonate. La concentration initiale en ions bicarbonate est de ce fait conservée.

Un autre objet de l'invention consiste en ce qu'une fois l'acidification de la solution effectuée, la stabilité de la  $p\text{CO}_2$  nécessaire pour stabiliser l'équilibre chimique décrit dans l'équation 3, est réalisée en conditionnant la solution dans un « réceptacle » en matière plastique parfaitement étanche aux gaz. De telles matières plastiques existent actuellement, et sont disponibles dans le commerce.

Ce « réceptacle » peut être :

- soit le contenant lui-même (exemple : poche en EVA, flacon en PET haute densité..)
- soit l'emballage du contenant (ce dernier peut ne pas être dans ce cas imperméable aux gaz). C'est ainsi qu'on peut conditionner la solution selon l'invention dans une poche en PVC ou polypropylène (perméable aux gaz) emballée avec un film plastique multicouches comprenant une couche imperméable telle que de la silice ou de l'aluminium.

30

Dans ces conditions, on se trouve dans un système parfaitement clos qui permet de maintenir la stabilité de l'équilibre chimique décrit dans l'équation 3.



Le réglage préférentiel de la  $p\text{CO}_2$ , grâce à l'injection contrôlée de  $\text{CO}_2$ , permet d'obtenir de façon reproductible la  $p\text{CO}_2$  voulue. Dans le cas de l'invention, c'est une valeur  $< 100$  mmHg.

- 5 A titre d'exemple, pour une concentration en bicarbonate de 35 mM et un pH de 7,40, on obtient selon l'équation 7, à une valeur de  $pK_1$  de 6,1 à 37°C, une valeur de  $p\text{CO}_2$  de 57 mmHg :

$$7,40 = 6,1 + \log [35] / 0,0306 \times 57$$

#### 10 EXEMPLE 1

On prépare une solution de perfusion et de dialyse selon l'invention de la manière suivante :

- Après préparation d'une solution aqueuse de bicarbonate à la concentration voulue  
15 (exemple : le pH obtenu pour une solution de bicarbonate de sodium à 35 mM est 8,25), on injecte du  $\text{CO}_2$  (par barbotage) dans la préparation jusqu'à obtention du pH souhaité, puis on ajoute les sels de calcium (si nécessaire) à la préparation.

- Le cas échéant, des additifs électrolytiques non calciques peuvent être ajoutés. Dans ce cas, on prépare une solution aqueuse contenant tous les électrolytes désirés aux  
20 concentrations souhaitées, puis on ajoute à la solution le bicarbonate désiré. Enfin, on acidifie la solution ainsi obtenue en faisant barboter du  $\text{CO}_2$  jusqu'à obtention du pH souhaité.

- Dans le cas où la solution de perfusion et de dialyse selon l'invention doit présenter des  
25 propriétés osmotiques, comme cela est le cas en dialyse péritonéale, elle présentera une teneur en substances osmotiquement actives ou de mélanges de telles substances osmotiquement actives, en quantités correspondantes. Les substances osmotiques sont par exemple : le glucose (actuellement le plus utilisé), le fructose, le galactose ou d'autres sucres, la glycérine, les polymères de sucres, la gélatine, les amidons  
30 éthylhydroxylés, les acides aminés et leurs analogues cétoniques et/ou les peptides.

Dans ce cas, lors de la préparation, on ajoutera ces substances osmotiques avec les électrolytes, avant d'ajouter le bicarbonate et d'ajuster le pH. Cette solution ainsi

préparée ne peut pas être stérilisée par la chaleur. En effet, le chauffage du glucose (par exemple) à un pH > 6,0 entraîne inévitablement une réaction de dégradation du glucose. La stérilisation de cette solution s'effectuera dans ce cas par filtration.

- 5 Si la stérilisation par la chaleur d'une telle solution est souhaitée, la préparation se fera différemment :

On prépare une solution (1) contenant de l'eau plus le bicarbonate à la concentration voulue avec le pH ajusté par barbotage bulle à bulle de CO<sub>2</sub>. On prépare une solution (2) contenant les sels, les électrolytes et l'agent osmotique (par exemple le glucose).

- 10 Ces deux solutions sont alors introduites séparément dans des « réceptacles » distincts et fermés, avantageusement dans une poche à double chambre dont les chambres peuvent être amenées en communication mutuelle par un dispositif de liaison frangible, puis l'ensemble est stérilisé à la chaleur. Avant usage, les solutions contenues dans le « réceptacle » à deux compartiments sont mélangées en rompant le dispositif de liaison
- 15 et en pressant sur un des deux compartiments pour que les solutions se transvasent l'une dans l'autre. La solution prête à l'emploi ne présente aucune précipitation du carbonate de calcium à long terme.

- Le schéma joint rassemble les différents modes opératoires selon que l'on a recours à
- 20 une filtration stérilisante et à un remplissage aseptique d'une part (mode opératoire A) ou à une stérilisation par la chaleur d'autre part (mode opératoire B).

#### Dans le mode opératoire A

- 1) est une opération de préparation et de mise en solution du bicarbonate et si
- 25 nécessaire des électrolytes y compris les sels de calcium et de l'agent osmotique comme le glucose dans le milieu aqueux.

2) est une opération d'ajustement du pH par barbotage de CO<sub>2</sub>

---

- 3) est une opération de stérilisation par filtration sur filtre stérilisant puis remplissage sous flux laminaire dans un contenant perméable ou imperméable aux gaz et en
- 30 particulier au gaz carbonique

- 4) est une opération de mise en place d'un emballage nécessairement imperméable aux gaz si le contenant normal est lui perméable aux gaz.

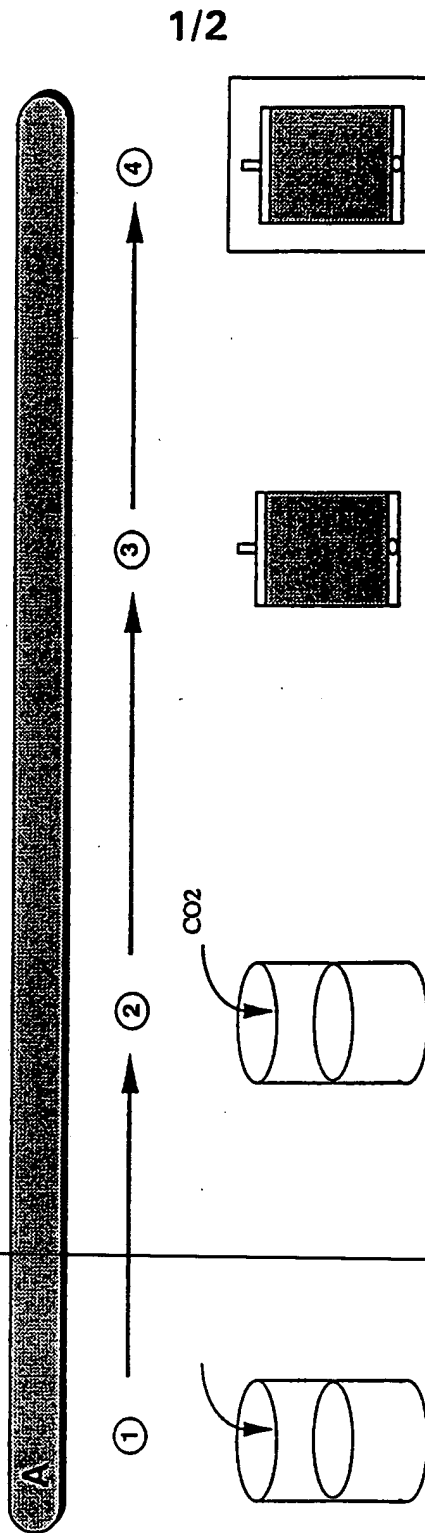
Dans le mode opératoire B

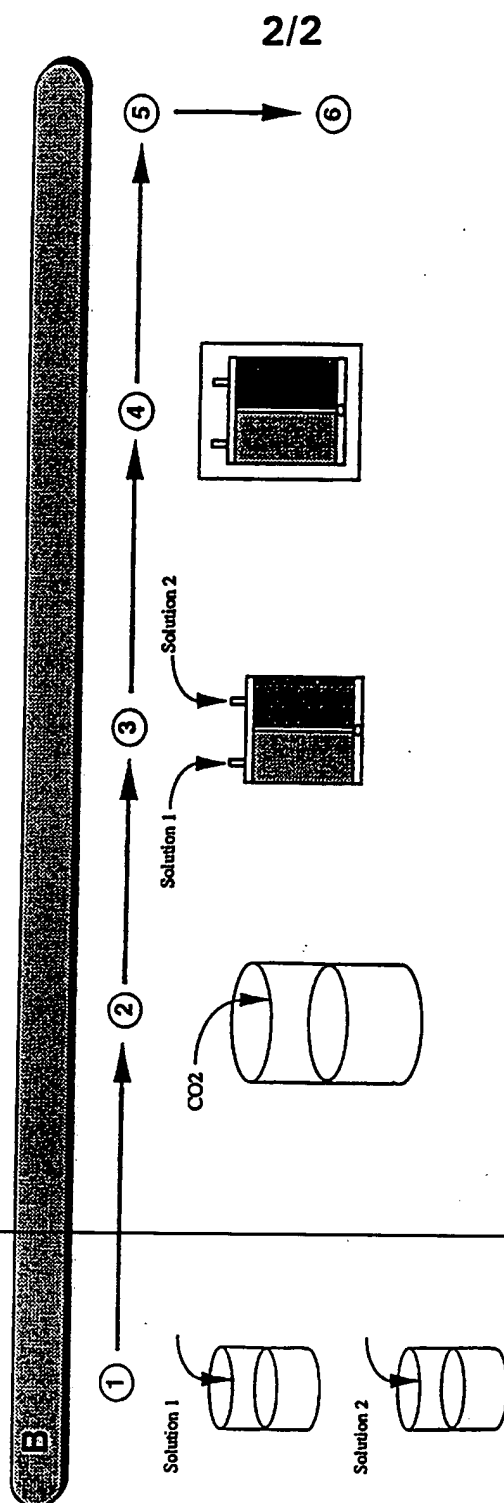
- 1')est une opération de préparation et de mise en solution du bicarbonate dans l'eau  
(solution 1). La solution 2 est une solution contenant tous les électrolytes y compris  
5 les sels de calcium et l'agent osmotique (glucose)
- 2')est une opération d'ajustement du pH de la solution 1 par barbotage de CO<sub>2</sub>
- 3')est une étape de remplissage de la solution 1 et de la solution 2 dans des contenants  
perméables ou non perméables aux gaz
- 4')est la mise en place d'un suremballage nécessairement imperméable aux gaz si les  
10 contenant primaires sont perméables aux gaz
- 5')est une opération de stérilisation à la chaleur des deux solutions placées dans le  
suremballage
- 6')est l'opération de mélange final des deux solutions au moment ou avant l'emploi.
-

## REVENDICATIONS

1. Solutions destinées à combattre l'insuffisance rénale chronique par perfusion ou par dialyse caractérisées en ce qu'elles sont constituées par une solution de bicarbonate de sodium et par un sel de calcium soluble dans l'eau, à un pH stable assuré par la présence de gaz carbonique.
2. Solutions selon la revendication 1, dans lesquelles le pH stable est compris entre 7.2 et 7.6 à 37°C.
3. Solutions selon l'une des revendications 1 ou 2, dans lesquelles la pression de CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) est constante et inférieure à 100 mmHg.
4. Solutions selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquelles la teneur en bicarbonate est au moins de 30 mM.
5. Solutions selon la revendication 4, dans lesquelles la teneur en bicarbonate est d'au moins 35 mM.
6. Solutions selon l'une des revendications 1 à 5, dans lesquelles la teneur en sels de calcium est au plus de 1,75 mM.
7. Solutions selon l'une des revendications 1 à 6, qui contiennent en outre une ou plusieurs substances osmotiques.
8. Procédé d'obtention des solutions destinées à combattre l'insuffisance rénale chronique par perfusion ou par dialyse selon l'une des revendications 1 à 7, qui consiste à préparer une solution aqueuse de bicarbonate à la concentration voulue, à injecter du gaz carbonique jusqu'à obtention du pH souhaité puis à ajouter un ou plusieurs sels de calcium solubles dans l'eau.

9. Procédé d'obtention des solutions destinées à combattre l'insuffisance rénale chronique par perfusion ou par dialyse selon les revendications 1 à 7 qui consiste à préparer une première solution aqueuse contenant les additifs électrolytiques non alcaliques à la concentration souhaitée, à ajouter à cette solution le bicarbonate à la concentration désirée et à acidifier la solution ainsi obtenue en faisant barboter du gaz carbonique, jusqu'à obtention du pH souhaité.
10. Emballages étanches aux gaz, distincts et fermés, destinés à contenir les solutions de bicarbonate de sodium selon les revendications 1 à 7, de préférence à double chambre, caractérisés en ce qu'ils comportent un moyen de mise en communication frangible, et qu'ils sont susceptibles d'être stérilisés à la chaleur.
11. Emballages étanches aux gaz selon la revendication 10, dans lesquels on dispose dans un compartiment une première solution constituée par l'eau, le bicarbonate à la concentration voulue dont le pH a été ajusté par barbotage de gaz carbonique et dans l'autre compartiment une deuxième solution contenant les sels, les électrolytiques et l'agent osmotique.
12. Emballages étanches aux gaz selon l'une des revendications 10 et 11, formés d'une poche en matière plastique emballée avec un film plastique multicouches comprenant une couche imperméable de silice ou d'aluminium.

**Figure 1**

**Figure 2**

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche2753099  
N° d'enregistrement  
nationalFA 532967  
FR 9610874

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	INT J ARTIF ORGANS, 10 (1). 1987. 3-8., XP000672391 BIASIOLI S ET AL: "BUFFERS IN PERITONEAL DIALYSIS" * page 7 *	1-12
X	EP 0 437 274 A (NEPHRO MEDICA PHARMAZEUTISCHE) 17 Juillet 1991 * abrégé * * page 8, ligne 5-36 *	1-9
X	US 4 308 255 A (RAJ GHEN M G ET AL) 29 Décembre 1981 * le document en entier *	1,2,4,5, 7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
27 Mai 1997		Leherte, C
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un  autre document de la même catégorie  A : pertinent à l'encadre d'un motif une revendication  ou arrière-plan technologique général  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure  à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date  de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		